

Федотова

Юлия Михайловна

**Сравнительная характеристика эффективности биоадгезивных
препаратов в комплексном лечении больных красным плоским лишаем
полости рта**

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград, 2020

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Фирсова Ирина Валерьевна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, доцент

Поройский Сергей Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и протезной стоматологии стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гилёва Ольга Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Акмалова Гюзель Маратовна

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____2020 году в ___ч. на заседании диссертационного совета Д208.008.03 по присуждению ученой степени (доктора) кандидата медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов,1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов,1), а также на сайте : [http:// www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)

автореферат разослан «___»_____2020г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Красный плоский лишай, поражающий дерму и слизистые оболочки, является одним из самых сложных заболеваний в терапевтическом аспекте. Современные данные свидетельствуют о росте распространенности красного плоского лишая (КПЛ) слизистой полости рта среди различных возрастных и социальных групп населения. Изолированное поражение красным плоским лишаем только слизистой оболочки полости рта отмечается в 30-35% случаев (Белева Н.С., 2010; Леонтьева Е.С., 2014; Шакирова А.В., 2015; Passeron T., 2007; Yildirim B., Senguven B., Demir C., 2011; Sreenivasan V., 2013).

Отсутствие единого и четкого представления о пусковых механизмах развития заболевания обуславливает применение многочисленных медикаментозных средств для местного лечения (Лукиных Л.М., Тиунова Н.В., 2013; Поройский С.В., Македонова Ю.А., Фирсова И.В., 2017; Lopez-Jornet P., Camacho-Alonso F., 2010). Однако особенности анатомического строения тканей полости рта, низкая адгезия большинства форм фармакологических препаратов к слизистой оболочке не позволяют создавать контролируемую концентрацию лекарственного вещества на пораженной поверхности, ограничивает выбор терапевтических средств, а значит, снижает эффективность местного лечения (Матушевская Е.В. и др., 2003; Белева Н.С., 2010; Katta R., 2000; C. De Moura Castro Jacques., 2003; Lavanya N., 2011).

Нарушение целостности эпителия, воспаление и дополнительные травмирующие факторы в виде температурных и механических раздражителей слизистой оболочки ухудшают физиологические и функциональные процессы в полости рта, негативно влияют на психоэмоциональное состояние пациентов и ухудшает качество их жизни (Михальченко В.Ф., Баркова С.В., 2007; Mattsson U., Magnusson B., Jontell M., 2010). Кроме того, некоторые формы КПЛ рассматриваются клиницистами как предраковые состояния слизистой оболочки полости рта, что определяет приоритет в выборе лекарственного средства, который должен обладать не только биологической совместимостью с тканями полости рта, но и эффективно стимулировать репаративные процессы (Тиунова, Н.В., 2009; Фирсова И.В., Поройский С.В., Македонова Ю.А. и др., 2016; Gonzalez-Moles M, Scully C, Gil-Montoya J, 2008; Liu Y., Messadi D. V., Wu H., 2010).

Но, не смотря на большой выбор существующих лекарственных средств и методик, значительного успеха в лечении пациентов, страдающих красным плоским лишаем не отмечается (Лукиных Л.М., Тиунова Н.В., 2009; Загородняя Е.Б., 2010; Шакирова А.В., 2015; Makedonova Ju.A., 2016).

Ассоциация КПЛ с другими соматическими заболеваниями, такими как сахарный диабет, патология ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, предполагает использование лекарственных средств системного назначения (Шумский А.В., Трунина Л.П., 2004; Загородняя Е.Б. и др., 2009; Antonenko M. et al., 2017). В связи с этим врачу необходимо учитывать факт лекарственной нагрузки на организм пациента, условия их совместимости и соотношение ожидаемого эффекта к возможному развитию побочных явлений (Кунгуров С.В. и др., 2003). Поэтому врач, назначая лекарственное средство, подходящее с точки зрения этиологии и патогенеза патологии СОПР, должен учитывать помимо его фармакологического действия безопасный и эффективный способ местного воздействия (Самойлова О.П., 2008; Ананьев В.Н., 2011; Маринина Т.Ф., Гюльбякова Х.Н., 2014; Flatharta С.О., 2006).

В связи с этим поиск и разработка средств и методов направленного транспорта или локального действия лекарственных препаратов является одной из важнейших стратегических задач современной медицины и стоматологии в частности. Использование биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия позволит увеличить биодоступность лекарственных веществ, минимизировать потери при распределении в тканях, поддерживать оптимальную концентрацию в очаге повреждения, а значит, повысить эффективность проводимой терапии (Блинова О.А., 2005; Новозинская З., 2007; Нижарадзе Н.О. и др., 2008; Саушкина А.С. и др., 2013; Antonenko M. et al., 2016).

Цель исследования: повышение эффективности комплексного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта с использованием современных биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия.

Задачи исследования:

1. Провести обследование и лечение пациентов с эрозивными поражениями слизистой оболочки полости рта при КПЛ, в том числе с использованием современных биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия.
2. Исследовать влияние современных биоадгезивных препаратов и традиционных форм лекарственных повязок на характер клинических проявлений и сроки эпителизации эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов на фоне комплексного лечения красного плоского лишая.
3. Изучить цитокиновый профиль ротовой жидкости и параметры базального кровотока СОПР у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта в динамике лечения.
4. Изучить характер морфометрических изменений клеточных элементов эрозивно-язвенных поражений слизистой полости рта больных КПЛ на фоне проводимого лечения.

5. На основании клинико-лабораторных данных разработать рекомендации по применению современных биоадгезивных препаратов в комплексном лечении больных с эрозивными поражениями слизистой полости рта при КПЛ.

Научная новизна:

Впервые на основании анализа результатов комплексного клинико-иммунологического, цитологического исследований и мониторинга микроциркуляции СОПР проведена сравнительная оценка эффективности современных биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия для лечения пациентов с КПЛ.

Достоверная разница в динамике регрессии клинических признаков воспаления, а также между показателями концентрации про- и противовоспалительных цитокинов на всех сроках наблюдения, доказывают преимущество современных биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия для лечения КПЛ СОПР по сравнению с традиционными формами лекарственных средств.

Значительное сокращение сроков эпителизации, стабилизация параметров микроциркуляции СОПР, сохраняющаяся и в отдаленные сроки наблюдения, обосновывают выбор биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия при лечении КПЛ.

Практическая значимость:

Анализ научных данных доказал целесообразность использования для местного лечения эрозивных поражений СОПР при КПЛ аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль®), полимерных пластин КП-Пласт вита (ВладМива) не только как самостоятельных препаратов, но и в качестве проводников лекарственных веществ.

Включение в схему комплексной терапии больных КПЛ СОПР биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия позволяет сократить сроки лечения и продлить период ремиссии.

Результаты исследования позволят расширить показания к применению биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия к их применению в схеме комплексного лечения не только КПЛ, но других заболеваний СОПР.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гель аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль®) и мукоадгезивная полимерная пластина КП-Пласт вита являются эффективными средствами локального транспорта лекарственных веществ, обеспечивающие высокий уровень противовоспалительного и репаративного эффектов СОПР у больных КПЛ по сравнению с традиционными формами лекарственных средств.
2. Применение мукоадгезивных препаратов Тизоль® и КП-Пласт вита в комплексном

лечении больных с эрозивной формой КПЛ СОПР способствует быстрому разрешению островоспалительных процессов и нормализации иммунологических показателей смешанной слюны.

3. Сопоставимость результатов морфометрического исследования, микроциркуляторных и клиничко – иммунологических показателей обосновывает выбор препаратов для местного лечения эрозивной формы КПЛ СОПР в пользу трансмукоидных биоадгезивных средств.

Реализация, вклад автора и внедрение результатов работы.

Автором лично проанализирована научная литература по теме диссертации. Определена актуальность проблемы, сформулирована цель и задачи исследования. Самостоятельно проведены клинические исследования, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных. Сформулированы выводы, и практические рекомендации. Диссертант принимал непосредственное участие в лабораторных исследованиях.

Полученные результаты используются в ГАУЗ «Клиническая стоматологическая поликлиника №10», «Стоматологическая поликлиника» ВолгГМУ, а также в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии ВолгГМУ для студентов 3-5 курсов, клинических ординаторов.

Апробация работы и публикация результатов работы

Материалы диссертации изложены на научных мероприятиях: международных научно-практических конференциях: "Стоматология - наука и практика, перспективы развития", (Волгоград, 2016); "Стоматология Юга-2017", (Волгоград, 2017); "XXII региональная конференция молодых исследователей волгоградской области", (Волгоград, 2017); "Стоматология славянских государств", (Белгород, 2017). Научно-практических мероприятиях регионального уровня: Нижневолжский стоматологический форум, 28-30 марта 2018 г.; "Актуальные вопросы терапевтической стоматологии" 26 марта 2019 г., Нижневолжский стоматологический форум. Стоматология. Достижения науки и практики.

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников стоматологических кафедр и ВМНЦ Волгоградского государственного медицинского университета. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 10 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 в журнале SCOPUS, получен 1 патент на изобретение, 1 рационализаторское предложение.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 118 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Список литературы содержит 246 источников, из них 200 отечественных и 46 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и 7 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено обследование 107 пациентов с диагнозом «Красный плоский лишай» с проявлениями в полости рта, из которых в дальнейшем исследовании приняли участие 90 человек: 17 мужчин (18,9%) и 73 женщины (81,1%) в возрасте от 38 до 65 лет (что соответствует II периоду зрелого возраста согласно классификации, принятой на VII всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965 г.) с верифицированным диагнозом – «Красный плоский лишай эрозивно-язвенная форма» (Лишай красный плоский L43, МКБ-10). Средний возраст пациентов – 53 года.

Стоматологическое обследование и лечение указанных пациентов проводилось на базе кафедры терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета. Иммунологическое и цитологическое исследования выполнялись на базе лаборатории моделирования патологии Волгоградского государственного медицинского университета «Волгоградский медицинский научный центр». Диссертационная работа выполнена в дизайне клинического, проспективного, контролируемого, рандомизированного, сравнительного исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1.Верификация диагноза: эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая (L43) полости рта.
- 2.Информированное согласие пациентов.
- 3.Пациенты в возрастной категории от 38 до 65 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1.Отсутствие информированного согласия пациентов.
2. Злокачественные новообразования.
3. Психические заболевания.
4. Лица с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (сердечно - сосудистые, ЖКТ, эндокринные, неврологические).
- 5.Инфекционные заболевания в стадии обострения патологического процесса.

6. Беременность и лактация.
7. Наличие заболеваний слюнных желёз, наркотическая и алкогольная зависимость.
8. Лица, получавшие иммуностропную терапию в течение предшествующих 3 месяцев.
9. Индивидуальная непереносимость компонентов лечебных препаратов.
10. Сочетанное поражение СОПР и кожных покровов пациентов КПЛ.

Диагноз «Красный плоский лишай эрозивно-язвенная форма» ставился на основании клинических проявлений и согласно классификации Е. В. Боровского и А. Л. Машкиллейсона (1984) и МКБ-10.

При соответствии пациентов критериям включения, и получении от них добровольного информированного согласия на участие в клиническом исследовании больные распределялись по трем группам методом простой рандомизации, в зависимости от типа лечения красного плоского лишая полости рта: I группа - контрольная (30 человек) – базовое лечение красного плоского лишая с использованием аппликаций масляного раствора витамина А и повязок на основе Солкосерила и 0,1% бетаметазона В (1:1). Аппликации проводились по 30 минут 3 раза в день в течение 14 дней. II группа – сравнения (30 человек) о наряду с базовой схемой лечения для местного применения использовали композицию аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль®) и 0,1% бетаметазона В, которую наносили в 3 слоя (1 слой - Тизоль®, второй слой - бетаметазона В 0,1%, 3 слой - Тизоль®), предварительно осушив слизистую оболочку. Лекарственную композицию использовали дважды в день в течение 14 дней. III группа – сравнения (30 пациентов) – для местного лечения использовали повязки 0,1% бетаметазона В, которые фиксировали мукоадгезивными полимерными пластинами КП-Пласт вита. Необходимый по размеру фрагмент пластины клеящей (гидрофильной) стороной прикладывали на очаг поражения. Предварительно обучив пациентов, рекомендовали использовать пластины утром и перед сном в течение 14 дней.

Для снижения риска формирования тахифилаксии (развития толерантности при повторном применении топического гормона) использовали «интермиттирующий» режим, то есть чередовали 3 дня аппликаций с бетаметазона В 0,1% и 3 дня без него.

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, а также степени выраженности клинических проявлений патологии слизистой. Пациенты с КПЛ проходили обследование по поводу общей патологии и получали рекомендации по коррекции системной терапии у соответствующих специалистов. Эффективность проводимой терапии оценивали в динамике на 3-й, 7-й, 10-й, 14-й дни лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Методы клинического исследования

Стоматологическое обследование и базовое лечение пациентов проводилось с использованием общепринятых методик и согласно рекомендациям Национального руководства под редакцией Дмитриевой Л.А. (2009). При осмотре полости рта определяли наличие местных травматических факторов (острых краев зубов, над- и поддесневых зубных отложений, несостоятельных пломб, требующих замены или коррекции ортопедических конструкций). Состояние слизистой оболочки полости рта на этапах лечения больных КПЛ оценивали по общей площади эрозивных поражения СОПР, характера гиперемии, наличия/отсутствия и степени кровоточивости, налета, болезненности. Динамику клинических проявлений и сроки эпителизации эрозий у больных КПЛ оценивали по результатам клинического обследования СОПР на 3-й, 7-й, 10-й, 14-й день лечения и спустя 1, 3, 6, 12 месяцев после лечения.

Базовое лечение включало: мотивацию пациентов к предстоящему лечению; рекомендации по предметам, средствам гигиены, а также методике чистки зубов и уходу за протезами; профессиональную гигиену полости рта: удаление назубных отложений (ручными и ультразвуковыми способами – аппаратом UDS-L Woodpecker (Китай)) с антисептиком (раствор хлоргексидина 0,06%) с последующим полированием зубов; сошлифовывание острых краев зубов; антисептическая обработка слизистой оболочки раствором 0,01% Мирамистина в виде орошений полости рта 2 раза в день в течение 10 – 14 дней; топическое применение глюкокортикоидов - 0,1% бетаметазона В, аппликации кератопластиков. В схему общего лечения были включены: иммуномодулятор «Галавит» (по схеме), поливитаминные комплексы, анксиолитик Афобазол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 месяца.

Площадь очагов поражения рассчитывали после измерения размеров пораженной поверхности в полости рта с помощью специального устройства (Патент №166417). Динамику эпителизации эрозивных поражений оценивали по изменению общей площади и коэффициента относительного заживления:

$$Y = \frac{S_0 - S_t}{S_0}$$
, где S_0 - площадь поражения до лечения, S_t - площадь поражения к концу срока лечения (Амирасланов Ю.А., Матасов В.М., Хотинян В.Ф., 1981).

Интенсивность болевого симптома оценивали с помощью 5-бальной вербальной шкалы оценки боли (Frank A. J., Moll J. M., Hort J. F., 1982): нет боли – 0 баллов; слабая боль – 1 балл; средней интенсивности – 2 балла; сильная – 3 балла; очень сильная – 4 балла. Характер гиперемии определяли как «слабая» - 1 балл, «умеренная» - 2 балла, «выраженная» - 3 балла визуально и по интенсивности окраски слизистой раствором

Шиллера-Писарева. Степень кровоточивости оценивали визуально по следующим критериям: отсутствует - 0 баллов, возникает при обследовании эрозивной поверхности - 1 балл или спонтанно - 2 балла.

Функциональные методы исследования.

Функциональное состояние микроциркуляции СОПР оценивали с помощью ЛДФ (лазерной доплеровской флоуметрии) до лечения, спустя 6 и 12 месяца после лечения. Для сравнительного анализа состояния микроциркуляции СОПР при патологическом процессе была сформирована группа пациентов аналогичной возрастной категории без проявления патологии СОПР (20 человек).

Для изучения функциональных особенностей микроциркуляции слизистой оболочки использовался прибор ЛАКК-ОП, лазерный анализатор капиллярного кровотока «ЛАЗМА». ЛДФ – метрию пациентов проводили в стоматологическом кресле, в положении сидя (угол наклона спины 90–100°). Датчик прибора устанавливался на участках, как со стороны поражения, так и со стороны видимо здоровой слизистой.

Важным условием выполнения обследования является отсутствие предварительного стоматологического вмешательства и психоэмоциональной нагрузки, как минимум за час до регистрации ЛДФ показателей. Регистрация показателей ЛДФ-граммы фиксировалась на мониторе. С помощью стандартной программы рассчитывались средние значения амплитуд сигнала: величина среднего потока перфузии крови – M в интервале времени, σ - среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови M и коэффициент вариации – K_v , расчетные параметры которых позволяют проводить общую оценку состояния гемомикроциркуляции.

Методы иммунологического исследования ротовой жидкости

Для выявления особенностей иммунологического статуса больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, объективизации клинической картины, а также контроля результатов лечения, проводилось иммунологическое исследование ротовой жидкости пациентов, заключающееся в оценке цитокинового профиля и уровня иммуноглобулинов. Забор РЖ проводили на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й день лечения, а также спустя 1 месяц после лечения.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) в ротовой жидкости обследуемых лиц проводилось определение количественного содержания медиаторов иммунитета с провоспалительным - интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферон-гамма (IFN- γ) и противовоспалительным действием — интерлейкин-4 (IL-4). А также уровень sIgA и IgG с использованием стандартных наборов в соответствии с инструкциями производителя.

Ротовая жидкость собиралась в стерильную пробирку (в количестве 5 мл). Временной интервал для сбора слюны от 5 до 15 минут. Сбор образцов смешанной слюны проводили натощак до чистки зубов или спустя 2 часа после чистки и приёма пищи (Загородняя Е.Б. и др., 2009; Davies L.C., Lonnie H., Locke M., 2012).

Метод цитологического исследования

Материалом для цитологического исследования служил соскоб с поверхности эрозивно-язвенных поражений. После полоскания ротовой полости и удаления некротических масс, стерильным инструментом забирали исследуемый материал и наносили на предметное стекло. Далее материал высушивали при комнатной температуре и отправляли в лабораторию. В лабораторных условиях исследуемый материал фиксировали и окрашивали по методу Папенгейма. Приготовление препаратов и микроскопическое исследование осуществлялись в лаборатории моделирования патологии ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр». В полученных мазках под увеличением $\times 400$ и $\times 1000$ производилась оценка стадии деструкции эпителиальных клеток с соответствующей морфологической характеристикой (Быкова И. А., Агаджанян А. А., Банченко Г. В., 1987). С помощью количественной оценки вычисляли индекс дифференцировки клеток (ИДК). На основании критериев оценки качественной шкалы проведен анализ цитологических характеристик мазков слизистой оболочки полости рта пациентов, включенных в исследование, и здоровых лиц данной возрастной категории без признаков воспалительно-деструктивных поражений СОПР. Лабораторные результаты оценивали до лечения, на 7 и 14-й день фармакотерапии.

Методы статистической и математической обработки полученных данных

Данные, полученные в результате исследований, обрабатывали вариационно-статистическим методом на IBM PC/AT Pentium-IV в среде Windows 7 с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (Statsoft-Russia, 1999) и Microsoft Excel Windows 2007. Статистический анализ проводился методом вариационной статистики с определением средней величины (M), её средней ошибки ($\pm m$), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми показателями считалось достоверным при $p < 0,05$, $t \geq 2$.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент первичного осмотра у всех больных была характерная клиническая картина: наличие болезненных эрозий и язв, сочетавшихся с гиперкератотическими папулезными образованиями (сетка Уитхема), типичная локализация элементов поражения на слизистой щёк, дорсальной и боковой поверхности языка, красной каймы и слизистой оболочки губ, твёрдого нёба и ретромолярной области. Поверхностная площадь

эрозий, в среднем, составляла 1-1,5 см² на фоне выраженной гиперемии и кровоточивости. Клиническую картину дополняли жалобы пациентов на сильную болезненность, особенно при приеме пищи (3,04±0,09 баллов). На фоне проводимой терапии была зафиксирована положительная динамика во всех исследуемых группах, однако характер изменений был различным, в зависимости от выбранной формы ЛС и алгоритма его использования.

Уже к 3 дню после начала лечения было зарегистрировано достоверное улучшение состояния СОПР у пациентов II группы (Тизоль®), по сравнению с показателями I и III групп (p<0,05). Визуально определялось уменьшение общей площади эрозивных поражений (1,01 ±0,05; 1,27±0,06 и 1,27±0,07 см², соответственно) и снижение степени кровоточивости (0,82±0,11; 1,09±0,09 и 1,32±0,11 балла, соответственно). Снизилась интенсивность боли, отечности и характер гиперемии (Рис.1).

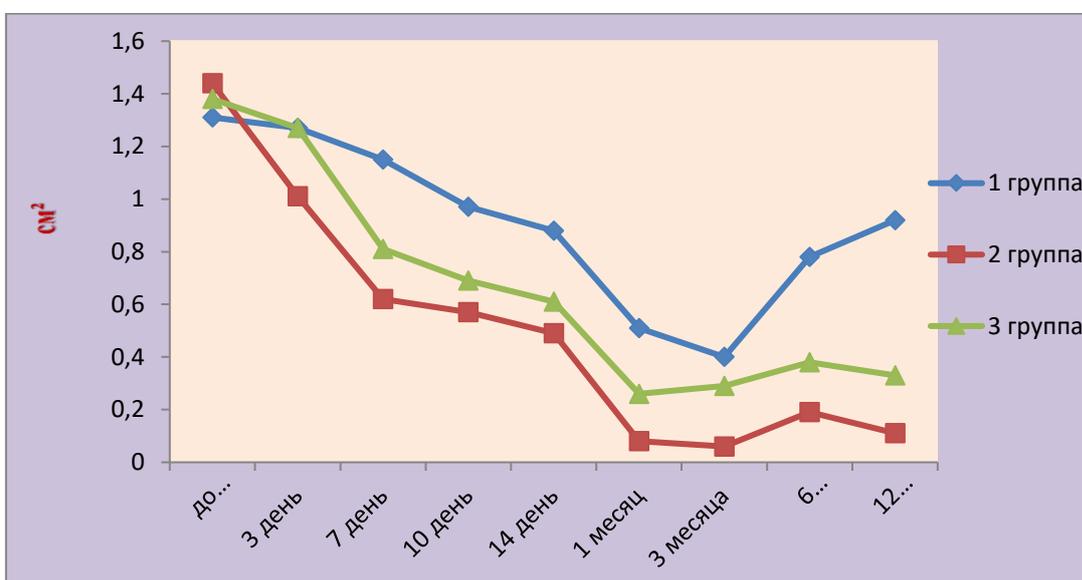


Рисунок 1. Динамика изменения размеров очага поражения у больных КПЛ СОПР в процессе лечения (см²).

На 7 сутки тенденция активной эпителизации очагов поражения сохранилась в группе, где использовался Тизоль® (II группа). Значительно сократилась площадь эрозий и в группе, пациенты которой применяли пленки КП-Пласт вита (III группа). Данные показатели были статистически достоверно лучшими по сравнению с аналогичными значениями в I группе, где использовались ЛС традиционных форм, но достоверно меньше, чем во II группе (0,81±0,05; 1,15±0,07 и 0,62±0,04 см², соответственно) (p<0,05). В первой группе медленно проходил не только процесс эпителизации, но и купирование симптомов болезненности, гиперемии и отечности СОПР (p<0,05).

К 10 суткам терапии достоверно лучшие показатели эпителизации эрозивных поражений сохранялись во II группе пациентов (Тизоль®), не только по сравнению с аналогичными показателями I (традиционные формы ЛС), но III группы (КП-Пласт

($0,57\pm 0,03$; $0,97\pm 0,06$ и $0,69\pm 0,04$ см², соответственно). Визуальный осмотр подтвердил отсутствие кровоточивости слизистой в области поражений у пациентов II группы, а также достоверное уменьшение гиперемии и отечности по сравнению с аналогичными показателями пациентов I и III групп ($p < 0,05$). Жалобы на умеренную болезненность предъявляли, в основном, пациенты I группы, у них же регистрировались более выраженные симптомы гиперемии и кровоточивости.

На 14 день лечения отмечалась положительная динамика купирования основных проявлений КПЛ после проведенной терапии во всех группах. Однако отсутствие боли, кровоточивости и достоверно меньшие значения общей площади эрозивных поражений, гиперемии и отечности в группе пациентов, использовавших Тизоль®, по сравнению с данными пациентов I и III групп, позволяет считать лечение эффективным, а выбор ЛС – адекватным. Хорошие результаты получены при использовании пленки КП-Пласт Вита, которые достоверно отличались от результатов традиционной терапии. Коэффициент относительного заживления, отражающий динамику регенеративного процесса эпителия СОПР, демонстрирует более активный характер эпителизации и восстановление эпителиального покрова именно во второй (0,9) и третьей группе (0,6), по сравнению с первой (0,3).

Отдаленные результаты наблюдения свидетельствуют, что через месяц после проведенного лечения, во II и III группах регистрировалась стабилизация основных симптомов заболевания, которая проявлялась в изменении характера жалоб, достоверном уменьшении/отсутствии эрозий СОПР, трансформации эрозивно-язвенной формы КПЛ в типичную, более благоприятную. В первой группе пациентов характер течения заболевания имел перманентный характер, зарегистрировано 3 случая обострения. Относительная стабилизация клинических проявлений КПЛ наступила только к 3 месяцу наблюдения. Однако ремиссия продлилась не долго, и к концу третьего месяца клиническая картина достоверно ухудшилась не только по сравнению с аналогичными данными пациентов II и III группы, но с результатами предыдущих сроков наблюдения внутри I группы ($p < 0,05$). Спустя 6 месяцев диспансерного наблюдения у 16 пациентов контрольной группы (53%) были зарегистрированы новые случаи образования эрозий, а характер гиперемии, отека и болезненности слизистой оболочки полости рта по цифровым и субъективным показателям стремились к исходным значениям.

В III группе (КП-Пласт) начиная с третьего месяца наблюдения регистрируется некоторое ухудшение основных клинических показателей, однако они остаются достоверно лучшими по сравнению с предыдущими сроками внутри группы, и с

аналогичными значениями пациентов I группы ($p < 0,05$). К 6 месяцу наблюдения зарегистрировано 6 случаев рецидива.

Во второй группе (Тизоль®) стабилизация клинических показателей сохраняется вплоть до года, результаты клинического обследования остаются достоверно лучшими, как по сравнению с начальными данными, так и между группами ($p < 0,05$). Зафиксировано 3 случая рецидива. Использование аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль®) позволило не только добиться быстрого купирования явлений воспаления, активации эпителизации эрозивных поражений, но и сохранить удовлетворительное клиническое состояние СОПР на длительный срок.

Полученные нами данные, противовоспалительного и регенераторного эффекта препарата Тизоль®, согласуются с данными других исследователей, изучавших его эффективность при лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (Каримова И.М., 2004; Козин В.А., 2007), и переломах нижней челюсти (Земсков А.М., Коротких Н.Г., 2001). Быстрые темпы эпителизации и купирование воспаления СОПР в более короткие сроки у пациентов, использующих Тизоль® по сравнению с аналогичными результатами, полученными в группе пациентов, применявших традиционные формы ЛС можно объяснить лучшими мукоадгезивными свойствами и пролонгированным действием лекарственной композиции, что позволяет создать оптимальную концентрацию ЛВ в очаге поражения.

Оценку состояния микроциркуляции слизистой полости рта у пациентов с КПЛ проводили с помощью метода ЛДФ. В группе здоровых лиц показатель М составил $21,5 \pm 0,37$ пф.ед. Среднее квадратичное отклонение равнялось $4,9 \pm 0,2$ пф.ед., Kv составил $22,8 \pm 0,2\%$. У всех пациентов с КПЛ полости рта до начала лечения были получены следующие результаты: показатель М составил $33,5 \pm 0,43$ пф.ед., что на 55,8% больше, чем у здоровых лиц; уровень флакса (σ) равнялся $1,67 \pm 0,02$ пф.ед., что на 93,4% ниже, чем у здоровых лиц, а коэффициент вариации, соответственно, был рассчитан с помощью формулы - $Kv = \sigma / M \times 100\%$ и составил $4,98 \pm 0,15\%$, что на 57,8% ниже, чем аналогичный показатель здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствуют о развитии очень тяжелой (4) степени нарушений системы микроциркуляции, характеризующейся угнетением тканевого кровотока и ослабление микроциркуляции.

Под влиянием комплексного лечения эрозивно-язвенных поражений в полости рта с использованием медикаментозных препаратов наблюдалось повышение уровня микроциркуляции у всех пациентов. Однако, через 6 месяцев лучшие показатели микроциркуляции регистрировались у пациентов, в комплексном лечении которых использовались аппликации Тизоля® и пленка КП-Пласт вита, о чем свидетельствует

достоверно полученная разница при определении уровня флакса и коэффициента вариации относительно группы, где применялось традиционное медикаментозное лечение ($p < 0,05$).

Между второй и третьей группами сравнения достоверная разница была отмечена при определении среднего квадратичного отклонения (σ). Во второй группе данный показатель был ниже ($2,09 \pm 0,02$ пф.ед. и $2,15 \pm 0,01$ пф.ед, соответственно) при $p < 0,05$.

Величина среднего потока крови достоверно уменьшилась спустя 12 месяцев во всех группах наблюдения и практически приблизилась к значениям контрольной группы, достоверной разницы между группами сравнения получено не было ($p > 0,05$). Средняя модуляция кровотока по группам сравнения имела достоверные различия. Так, уровень флакса в первой группе спустя 12 месяцев составил $3,6 \pm 0,2$ пф.ед, что достоверно меньше относительно второй и третьей групп. При сравнении уровня флакса во второй и третьей группах достоверной разницы получено не было, при $p < 0,01$ (табл. 1). Следует отметить, что среднее колебание перфузии в группе, где применяли аппликации Тизоля®, было практически идентичным группе здоровых лиц ($4,9 \pm 0,1$ пф.ед. и $4,4 \pm 0,1$ пф.ед соответственно, при $p > 0,05$).

Таблица 1

Динамика параметров базального кровотока.

Сроки наблюдения	M, пф.ед			σ , пф.ед			Kv, %		
	1 группа	2 группа	3 группа	1 группа	2 группа	3 группа	1 группа	2 группа	3 группа
До лечения	$33,5 \pm 0,43^*$	$33,5 \pm 0,43^*$	$33,5 \pm 0,43^*$	$1,67 \pm 0,02^*$	$1,67 \pm 0,02^*$	$1,67 \pm 0,02^*$	$4,98 \pm 0,15^*$	$4,98 \pm 0,15^*$	$4,98 \pm 0,15^*$
Спустя 6 месяцев	$31,74 \pm 0,1^*$	$29,82 \pm 0,1^*$	$29,45 \pm 0,1^*$	$2,09 \pm 0,02^*$	$2,09 \pm 0,02^*$	$2,15 \pm 0,01^*$	$6,7 \pm 0,1^*$	$7,4 \pm 0,1^*$	$7,2 \pm 0,1^*$
Спустя 12 месяцев	$23,6 \pm 0,8^*$	$22,8 \pm 0,5^*$	$22,4 \pm 0,3^*$	$3,6 \pm 0,2^*$	$4,4 \pm 0,1^*$	$4,3 \pm 0,1^*$	$15,7 \pm 0,2^*$	$18,6 \pm 0,2^*$	$19,1 \pm 0,2^*$

Примечание: достоверность различий по отношению к показателям, полученным через 12 месяцев: * - $p < 0,05$

Статистически достоверная разница уровня флакса и коэффициента вариации во второй и третьей группах относительно первой говорит о том, что происходит уменьшение капиллярного стаза и стимуляция изменений вазодинамического сдвига в сторону улучшения. Анализ данных параметров базального кровотока в группе, где проводилось традиционное лечение, указывает на более медленный темп нормализации гемодинамики. Таким образом, при сравнении результатов ЛДФ – метрии трех групп сравнения клинически и функционально выявляется большая эффективность

комплексного лечения в сочетании с аппликациями Тизоля® и применением пленки КП-Пласт. Это подтверждается результатами клинического и функционального исследований.

В настоящее время считают основной гипотезой развития КПЛ иммуно-аллергическую, в основе которого лежит неполноценность иммунной регуляции. Поэтому основным критерием эффективности лечения пациентов с КПЛ является динамика цитокинового профиля и уровня иммуноглобулинов, отражающих характер воспалительного процесса СОПР.

Значения концентрации IL-1 β в ротовой жидкости до лечения составляла в среднем 396,78 \pm 19 пг/мл и значимо снижалась на 14 день при всех типах терапии. При стандартной схеме лечения до 231,38 \pm 29 пг/мл, при использовании КП-Пласт вита до 200,96 \pm 14 пг/мл, при использовании Тизоля® до 182,61 \pm 21 пг/мл. (Рис. 2).

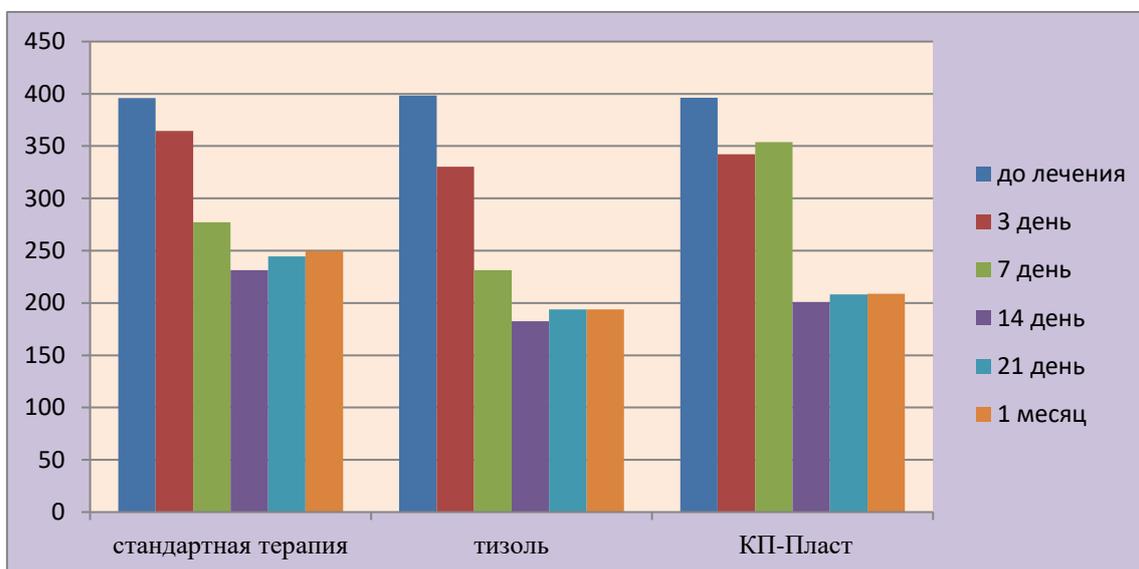


Рисунок 2. Динамика концентрации IL-1 β в ротовой жидкости на фоне лечения (пг/ммоль).

Значения концентрации TNF α в ротовой жидкости до лечения составляла в среднем 3,788 \pm 0,403 пг/мл, при этом она клинически значимо снижалась на 14 день при всех типах терапии. При стандартной схеме лечения до 1,784 \pm 0,213 пг/мл, при использовании КП-Пласт вита до 1,508 \pm 0,223 пг/мл, при использовании Тизоля®– до 1,472 \pm 0,209 пг/мл (Рис.3).

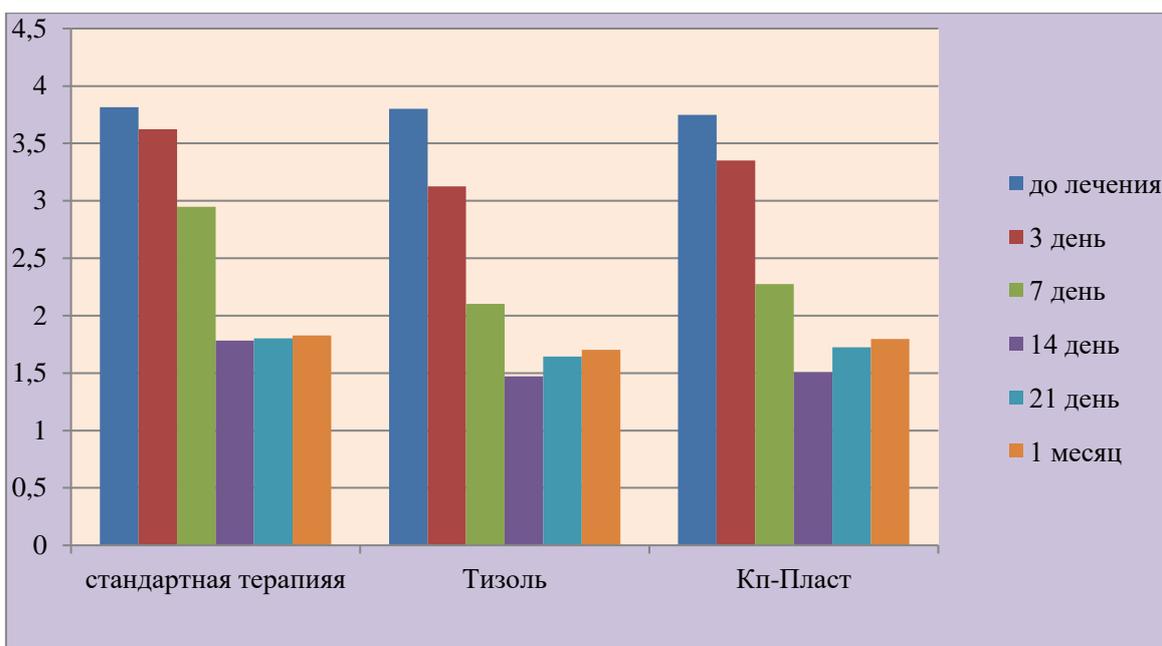


Рисунок 3. Динамика концентрации FNO α в ротовой жидкости на фоне лечения (пг/ммоль).

Так как TNF α выявляют в кровотоке раньше других провоспалительных цитокинов — уже через 20–30 мин после индукции воспаления, что связано со "сбрасыванием" клетками мембранной формы молекулы, поэтому соответствующие изменения IL-1 β и TNF α свидетельствует о снижении и нейтрализации воспаления, а также отсутствия факторов, вызывающих иммунный ответ

Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , TNF α , а также микроорганизмы активируют моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки, благодаря чему, последние вырабатывают IL-8. Главная функция которого состоит в стимуляции нейтрофилов и их направленной миграции в очаг воспаления, характерного для эрозивно-язвенной формы КПЛ. Важный эффект IL-8 — его ангиогенное действие, как при развитии воспаления, так и при заживлении ран. В результате исследования значения концентрации IL-8 в ротовой жидкости до лечения составляла, в среднем, $484,847 \pm 21,6$ пг/мл, при этом она клинически значимо снижалась на 14 день при всех типах терапии. При стандартной схеме лечения до $273,610 \pm 29$ пг/мл, при использовании КП-Пласт вита до $245,780 \pm 27$ пг/мл, при использовании Тизоля® до $225,860 \pm 25$ пг/мл. Данные изменения сопоставимы и с изменениями IL-1 β , TNF α , являющихся активаторами для выработки IL-8, что и отражает патогенез. Таким образом, соответствующие изменения IL-8, также свидетельствует о снижении и нейтрализации воспаления, а также отсутствия факторов, вызывающих иммунный ответ.

IFN γ образуют преимущественно лимфоидные клетки. При иммунном ответе главным источником IFN γ становятся Т-лимфоциты. Рецепторы для IFN γ

экспрессируют практически все популяции лейкоцитов, а также эндотелиальные, эпителиальные. При помощи $IFN\gamma$ активируются макрофаги. Это приводит к активации экспрессии макрофагами некоторых ферментов, в том числе ответственных за формирование активных форм кислорода. В настоящем исследовании было показано, что значения концентрации $IFN\gamma$ в ротовой жидкости до лечения составляла в среднем $5,939\pm 0,541$ пг/мл, при этом она клинически значимо снижалась на 14 день при всех типах терапии. При стандартной схеме лечения до $4,08\pm 0,510$ пг/мл, при использовании КП-Пласт вита до $3,617\pm 0,434$ пг/мл, при использовании Тизоля® до $3,430\pm 0,534$ пг/мл. Данные изменения $IFN\gamma$, свидетельствуют об отсутствии факторов, вызывающих иммунный ответ при КПЛ, на фоне реализуемых терапевтических линий (Рис.4).

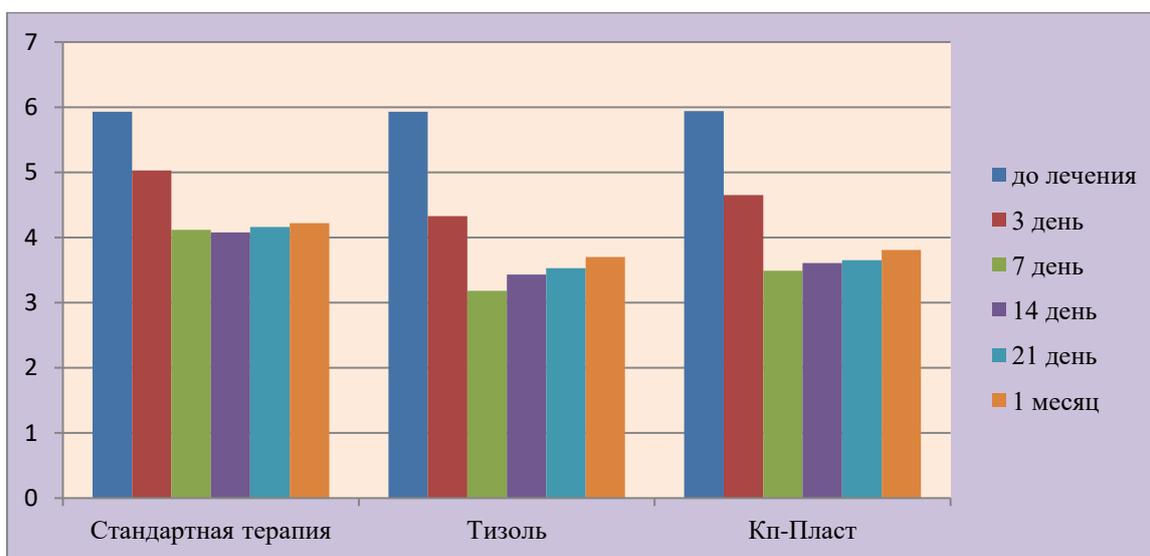


Рисунок 4. Динамика концентрации $IFN\gamma$ в ротовой жидкости на фоне лечения (пг/ммоль).

В результате исследования значения концентрации $sIgA$ в ротовой жидкости до лечения составляла в среднем $0,33\pm 0,096$ МЕ/мл, при этом она клинически значимо снижалась на 14 день при 2 и 3 типах терапии. При стандартной схеме лечения до $0,364\pm 0,09$ МЕ/мл, при использовании КП-Пласт вита до $0,34\pm 0,087$ МЕ/мл, при использовании Тизоля® до $0,298\pm 0,089$ МЕ/мл. При стандартной схеме лечения снижение концентрации произошло только на 21 день, до $0,284\pm 0,087$ МЕ/мл. Данные изменения соответствуют патогенезу КПЛ, в том числе на фоне терапии и характеризует ее адекватность.

В настоящем исследовании было показано, что значения концентрации IL-4 в ротовой жидкости до лечения составляла в среднем $9,837\pm 2,567$ пг/мл, при этом она клинически значимо повышалась до 14 дня, при всех типах терапии. При стандартной схеме лечения до $25,358\pm 2,51$, при использовании КП-Пласт вита до $26,946\pm 1,434$, при

использовании Тизоля® до $27,094 \pm 2,534$. Выявленное повышение IL-4, сопоставимо со снижением значений до 14 дня исследуемых провоспалительных цитокинов, т.к. именно их повышенные концентрации и стимулировали (в том числе) активную выработку IL-4. В то же время повышение концентрации IL-4, способствовало снижению концентраций исследуемых провоспалительных цитокинов, т.к. он подавляет активность макрофагов и синтез данных цитокинов.

У пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ, в комплексном лечении которых использовали лекарственную композицию Тизоля®, уровень провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости был достоверно ниже чем в 1-ой и 3-ей группах, практически во всех временных точках, а противовоспалительных достоверно повышался до 14 дня терапии, к тому же уровень sIgA резко снизился также к 14 дню и при этом был достоверно ниже, чем в 1-ой группе, что свидетельствует о более выраженной активации иммунного ответа Т- и В-типа, и более быстрой элиминации антигенов, относительно 1-ой и 3-ей групп.

Для оценки динамики репаративных процессов и функционального состояния эпителия было выполнено цитологическое лечение. Анализ цитограмм во всех трех группах показал положительную динамику лечения, признаки кератинизации отмечались во всех трех группах. Однако, у больных, в схему лечения которых были включены аппликации Тизоля® с 0,1% раствором бетаметазона и тех больных, у которых применяли полимерную пленку и 0,1% бетаметазона, процесс репаративной регенерации эпителия проходило более быстрыми темпами.

У пациентов II группы уже на 7-е сутки отмечается уменьшение количества промежуточных клеток I типа, увеличение количества поверхностных клеток, увеличение индекса дифференцировки клеток, который составил $380,0 \pm 25$ усл.ед., что в 1,7 раза больше относительно первоначального показателя, в 1,6 раза относительно I группы и в 1,5 раза относительно III группы ($p < 0,05$). Форма клеток полигональная, ядро более грубо структурировано, диаметр равнялся $23,0 \pm 1,4$ мкм, данное значение статистически недостоверно между группами сравнений и показателя до лечения ($p > 0,05$). Качественный анализ свидетельствует о сохранении воспаления в полости рта (в поле зрения наблюдаются эритроциты, нити фибрина, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, наличие микроорганизмов). Отличительной особенностью цитограмм третьей группы является то, что в мазках-отпечатках не обнаруживается кокковая микрофлора, вероятно, за счет действия данной системы доставки лекарственного средства и способности изолировать рану от воздействия патологических факторов.

Спустя 14 дней во всех группах отмечаются явления кератинизации, однако, динамика была различной. Так индекс дифференцировки клеток достоверно увеличился во всех группах относительно показателя до лечения ($p < 0,05$), однако, только во второй группе данное значение приблизилось к показателю группы здоровых лиц. Цитограмма второй группы представлена клетками V и VI стадиями дифференцировки, статистически достоверной разницы не отмечается относительно группы здоровых людей, однако по сравнению с I и III группами данное значение было больше в 1,4 раза и в 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

Во второй группе в цитограмме отмечаются клетки полигональной или неправильной формы, на месте ядра прослеживается полость. Диаметр ядра составляет в среднем $45,7 \pm 1,2$ мкм, что в 1,6 раза больше относительно аналогичного показателя третьей группы и в 1,7 раза больше по сравнению с I группой. Диаметр ядра во всех группах сравнения достоверно увеличился относительно первоначального значения ($p < 0,05$), однако, между I и III группами статистическая значимость различий не наблюдается ($p > 0,05$).

У больных I группы на 14 день признаки хронического воспаления отсутствуют, однако признаки кератинизации эпителия наблюдаются только спустя 2 недели. Цитологически отмечаются эритроциты, единичные лейкоциты (в основном нейтрофилы-сохранные и полуразрушенные), клетки плоского эпителия, ядра разрушенных клеток, нити фибрина. На 14 сутки наблюдения у больных третьей группы увеличивалась количество клеток поверхностного слоя эпителия, с максимальной интенсивностью происходило стихание воспалительных явления за счет отсутствия кокковой микрофлоры, но интенсивность снижения деструктивных изменений в клетках эпителия и увеличения количества эпителиальных клеток поверхностного слоя так и не достигла уровня, наблюдаемого во II-й группе.

На основании полученных данных можно сказать, что применение аппликаций Тизоля® с 0,1% раствором бетаметазона позволяет в более ранние сроки запустить процессы репаративной регенерации эпителия, при этом воздействуя как на кератинизацию ткани, так и на воспалительные механизмы, запущенные при данном воспалительно-деструктивном заболевании. Применение ИДК для оценки цитограмм отпечатков при поражении слизистой оболочки полости рта отражает наглядность и удобство этого показателя для практического наблюдения в динамике заболеваний и при подборе медикаментозной терапии. Помимо клеток эпителия, в отпечатках слизистой оболочки обнаруживаются лейкоциты, эритроциты, гистиоциты, макрофаги, что имеет важное значение для характеристики патологического процесса.

Таким образом, результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования пациентов с деструктивными формами КПЛ с использованием различных биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия показали, что наиболее эффективной формой локальной терапевтической системой является аквакомплекс титана глицеросольвата (Тизоль®).

ВЫВОДЫ

1. Использование мукоадгезивных препаратов для местного лечения эрозивных поражений при КПЛ способствует быстрой регрессии признаков воспаления: отека, гиперемии, болевых ощущений на 3 сутки и активному процессу регенерации эпителия слизистой ($Y=0,9$) по сравнению с традиционными формами лекарственных средств ($Y=0,3$).
2. Сравнительный анализ цитогрaмм пациентов с эрозивными поражениями на фоне проводимой терапии показал, что степень клеточной дифференциации эпителия проходила в 1,5 раз быстрее при использовании геля Тизоль®, чем при применении полимерной пленки КП-Пласт вита и в 1,7 раза активнее, чем при традиционных формах лекарственных средств.
3. Результаты обследования пациентов с КПЛ СОПР, полученные в отдаленные сроки наблюдения, свидетельствуют о более высоком терапевтическом потенциале мукоадгезивных композиций: в I группе рецидивы регистрировались в 5,3 раза чаще, чем во II группе (Тизоль), и в 2,6 раза чаще, чем в III (КП-пласт) группе.
4. Статистически достоверное увеличение объема и скорости кровотока в пораженных участках СОПР у больных КПЛ с использованием мукоадгезивных препаратов свидетельствует об эффективности проводимой терапии и адекватном выборе системы локальной доставки лекарственных средств в зону воспаления.
5. Наиболее значимые изменения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов зарегистрированы у пациентов, использовавших мукоадгезивный гель Тизоль® в качестве лекарственной композиции, что свидетельствует о более выраженной гармонизации иммунного ответа Т- и В-типа, и быстрой элиминации антигенов, относительно 1-ой и 3-ей групп.
6. На основании данных клиничко-лабораторного исследования научно обоснован алгоритм использования биоадгезивных препаратов трансмукоидного действия, позволяющий оптимизировать комплексное лечение больных КПЛ полости рта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении эрозивно-язвенных поражениях СОПР пациентов с КПЛ целесообразно использовать биоадгезивные препараты трансмукоидного действия не только в качестве самостоятельных лечебных повязок, но как системы локальной доставки лекарственных средств.

2. Для снижения риска формирования тахифилаксии (развития толерантности при повторном применении топического гормона) необходимо использовать «интермиттирующий» режим, то есть чередование 3 дней аппликаций с бетаметазона В 0,1% и 3 дней без него.

3. Использование мукоадгезивных препаратов возможно не только в амбулаторных, но и в домашних условиях при условии обучения пациента. Противопоказаний к применению Тизоля®, КП-Пласт пленки не выявлено.

4. ЛДФ метрия и цитологическое исследование являются дополнительными методами, позволяющими объективно оценивать состояние СОПР в динамике лечения.

Список опубликованных работ по теме диссертационного исследования

1. Динамика показателей репаративной регенерации слизистой полости рта у больных красным плоским лишаем / И. В. Фирсова, С. В. Поройский, Ю. А. Македонова, Ю. М. Федотова // Пародонтология. - 2019. - Т. 24, № 3. - С. 264-268.
2. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения современных биоадгезивных препаратов в схеме комплексного лечения красного плоского лишая / Ю. М. Федотова, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова, С. В. Поройский, В. Ф. Михальченко. - Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 3. - С. 24.
3. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях слизистой полости рта / Ю. А. Македонова, С. В. Поройский, И. В. Фирсова, Ю. М. Федотова // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2016. - № 1 (49). - С. 51-53.
4. Македонова, Ю. А. Эффективность стоматологического лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта / Ю. А. Македонова, Ю. М. Федотова, И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 2 (79). - С. 61-64.
5. Немедикаментозные методы лечения эрозивно-язвенных поражений полости рта (обзор литературы) / Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, О. Ю. Афанасьева, Ю. М. Федотова // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2016. - № 1 (49). - С. 8-10.
6. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта / Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, Е. А. Мокрова, Ю. М. Федотова, Н. Н. Триголос // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2016. - Т. 18, № 2. - С. 80-83.
7. Федотова, Ю. М. Клиническое исследование эффективности местной медикаментозной терапии при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая / Ю. М. Федотова, Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, С. В.

- Поройский // Стоматология - наука и практика, перспективы развития : материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 55-летию стоматологического факультета ВолгГМУ; глав.ред. В. И. Петров. - Волгоград, 2017. - С. 310-316.
8. Федотова, Ю. М. Клиническое исследование эффективности местной медикаментозной терапии при воспалительных заболеваниях полости рта / Ю. М. Федотова, Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Стоматология славянских государств : сборник трудов IX международной научно-практической конференции, посвящённой 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета. - 2016. - С. 427-431.
 9. Федотова, Ю. М. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Ю. М. Федотова, Ю. А. Македонова, С. В. Поройский, И. В. Фирсова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 2. - С. 108.
 10. Федотова, Ю. М. Сравнительный анализ клинической эффективности применения современных биоадгезивных средств в схеме комплексного лечения красного плоского лишая / Ю. М. Федотова // XXII региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. Волгоград, 21-24 ноября 2017 г.
 11. Федотова, Ю. М. Сравнительный анализ клинической эффективности современных методов лечения заболеваний слизистой полости рта / Ю. М. Федотова, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова // Лекарственный вестник. - 2016. - Т. 10, № 4 (64). - С. 11-15.
 12. Федотова, Ю. М. Эффективность различных мукоадгезивных средств при лечении эрозивной формы красного плоского лишая / Ю. М. Федотова, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова. - Крымский терапевтический журнал. - 2018. - № 2. - С. 39-43.
 13. Фирсова, И. В. Клиническая оценка эффективности использования современных биоадгезивных препаратов при лечении красного плоского лишая / И. В. Фирсова, Ю. М. Федотова // Стоматология - наука и практика, перспективы развития : материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Л. П. Иванова (в рамках Всероссийской студенческой олимпиады с международным участием "Стоматология Юга-2017"). - Волгоград, 2017. - С. 169-171.
 14. Фирсова, И. В. Электрохимический фактор гальваноза как Ю. М. Федотова причина эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая / И. В. Фирсова, Ю. М. Федотова, Д. В. Михальченко // Стоматология - наука и практика, перспективы развития : материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Л. П. Иванова (в рамках Всероссийской студенческой олимпиады с международным участием "Стоматология Юга-2017"). - Волгоград, 2017. - С. 173-174.
 15. Цитологический метод исследования в диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой полости рта/ С. В. Поройский, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова, А. В. Поройская Ю. М. Федотова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2019. - № 1 (69). - С. 96-99.

16. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая: перспективы нового подхода к терапии и прогнозу / А. В. Михальченко, Ю. М. Федотова, В. Ф. Михальченко, Е. А. Медведева // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2016. - № 3. - С. 80-83.
17. Эффективность топического применения мукоадгезивных препаратов при лечении красного плоского лишая полости рта / И. В. Фирсова, Ю. М. Федотова, С. В. Поройский, Ю. А. Македонова, В. Ф. Михальченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2019. - № 1 (69). - С. 59-64.
18. Endothelium Dysfunction as the Predictor of Oral Lichen Planus /Irina V. Firsova , Julia A. Makedonova2 , Alexandra N. Popova, Sergey V. Krajnov, Yuliya M. Fedotova // Journal of International Dental and Medical Research. - ISSN 1309-100X.

Рационализаторское предложение:

1. Методика лечения пациентов с красным плоским лишаем полости рта путем использования биоадгезивной полимерной пленки КП-пласт. - №25. От 30.12.2019 / ВолгГМУ.

Патент:

1. Устройство для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта / И. В. Фирсова, С. В. Поройский, Ю. М. Федотова // Патент на полезную модель №166417 от 28.04.2016

Федотова

Юлия Михайловна

"Сравнительная характеристика эффективности биоадгезивных препаратов в комплексном лечении больных красным плоским лишаем полости рта"

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук